

Über die Wirkung von Amantadinsulfat auf
dyskinetisch-spastisch-hyperkinetische Syndrome
bei Kindern und Jugendlichen

Rosemarie Häußler

1975

Aus der Neurologischen Klinik der

Universität München

Direktor: Prof.Dr.A.Schrader

Über die Wirkung von Amantadinsulfat auf dyskinetisch-
spastisch-hyperkinetische Syndrome bei Kindern und
Jugendlichen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von
Rosemarie Häußler
aus München

München

1974

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.E.Frick

Mitberichterstatter: Prof.Dr.A.Schrader

Dekan: Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 14.1.1975



Über die Wirkung von Amantadinsulfat auf dyskinetisch-
spastisch-hyperkinetische Syndrome bei Kindern und
Jugendlichen

A Einführung

B Literaturreferat

I Die Infantile Cerebrallähmung

1. Ätiologie
2. Einteilung und Symptomatik
3. Diagnose

II. Bisherige Behandlungsmethoden der Infantilen Cerebrallähmung

1. Physikalische Methoden
2. Orthopädisch-operative Methoden
3. Medikamentöse Methoden

III. Amantadin, bisherige therapeutische Anwendung und Wirkungs-
weise

C Eigene Untersuchungen

1. Untersuchungsgut
2. Methodik
3. Befund
4. Ergebnisse

D Diskussion der Ergebnisse und Fehlerquellen

E Zusammenfassung

F Literaturverzeichnis

A Einführung

Unter dyskinetisch-spastisch-hyperkinetischen Syndromen versteht man die verschiedenartig gestörte Kontrolle des motorischen Systems durch einen frühkindlichen Hirnschaden. Für diese Gehirnaffektionen unterschiedlicher Genese und Lokalisation findet man in der Literatur mehrere Bezeichnungen: Little'sche Erkrankung, nach dem englischen Arzt Little, der 1862 als erster die Diplegia spastica infantilis und deren Ursachen beschrieb; cerebrale Kinderlähmung (Sigmund Freud), cerebral palsy (im englischen Raum) und Spastiker im alltäglichen Sprachgebrauch.

In der BRD liegen bislang keine exakten Angaben über die Anzahl der geschädigten Kinder und Jugendlichen vor, so daß ausländische Statistiken herangezogen werden müssen (H U T H , 1). Man schätzt die Anzahl der Spastiker in Deutschland zur Zeit auf etwa 65000, von ihnen dürften rund 21000 unter 14 Jahren sein. Die jährliche Zuwachsrate liegt zwischen 1500 und 2000 Neugeborenen.

Sigmund F r e u d (2) schreibt 1897: "Die Therapie der Infantilen Cerebrallähmung ist ein armseliges und trostloses Kapitel. Die Natur der pathologischen Veränderungen, welche der infantilen Cerebrallähmung zugrunde liegen, macht die

Hoffnungslosigkeit der therapeutischen Bemühungen ohne weiteres verständlich."

Zur selben Zeit schreibt Allen S t a r r (3) 1892 : "Hemiplegia, sensory defects and imbecility occurring with or without epilepsy in children are chronic disease, incurable by medical treatment."

Z ü l c h (4) 1953 schreibt : "Man steht den kindlichen Hirnschäden recht hilflos gegenüber..."

1959 berichtet S t e i n b r e c h e r (5) : "Die Therapie spastischer Lähmungen ist immer noch unbefriedigend. Ohne die Bedeutung etwa der Krankengymnastik, die Anwendung von Bädern und anderen physikalischen Maßnahmen unterschätzen zu wollen, so fehlt es doch sehr oft an der Möglichkeit einer wirklich durchgreifenden Beeinflussung der Spastik. Der Mangel an medikamentös wirksamen Muskelrelaxantien, die keine hypnotische oder stark sedierende Wirkung haben, ist bedauerlich."

1958 schreibt R e t t : "Bis jetzt gibt es noch kein Allheilmittel, so daß den therapeutischen Bemühungen oft enge Grenzen gesetzt sind."

1964 schreibt H u t h (1) : "Eine erfreuliche Erfahrung bei der Behandlung der infantilen Cerebrallähmung war die große Bildungsfähigkeit des wachsenden kindlichen Organismus unter physikalischer und krankengymnastischer Therapie."

1965 G ö b (7) : "Die gewonnenen Erfahrungen über die konservative und operative Behandlung bilden auch

heute noch die Grundlagen der Therapie. Die Muskelspastik oder gar Kontrakturen durch Medikamente zu vermindern oder ganz zu lösen, hat sich nach unseren Versuchen mit Muskelrelaxantien nicht oder nur in ganz bescheidenem Umfang ermöglichen lassen. Die Dauermedikation macht den Spastiker apathisch und antriebslos und setzt die Spastik nur in einem sehr geringen, kaum wahrnehmbaren Ausmaß herab."

Auch in den Berichten der letzten Jahre läßt sich eine gewisse Resignation angesichts der Unzulänglichkeit der diversen Behandlungsmöglichkeiten feststellen. Das kindliche Gehirn kann vielfältig geschädigt sein; zu den motorischen Störungen kommen verschiedene Formen der geistigen Retardierung und Mitschädigung anderer Sinnesorgane hinzu.

Die komplexe Symptomatologie verlangt von daher einen komplexen Behandlungsplan. Beim heutigen Stand der Wissenschaft stellen viele Autoren die physikalischen und operativen Maßnahmen in den Vordergrund, die medikamentöse Behandlung wird fast durchwegs noch als Adjuvans angegeben.

In dem Heim, in welchem Amantadin erprobt werden sollte, spürte man eine deutliche Skepsis: schon oft wurden hier Medikamente getestet, jedoch keinerlei Besserung festgestellt. Man teilte den Kindern mit, sie bekämen zur

Verbesserung ihrer Schreibfähigkeit und ihrer Beweglichkeit Vitamintabletten verabreicht. Nahezu alle Kinder waren der Überzeugung, die Tabletten würden ohne Wirkung sein und warteten ungeduldig auf das Ende der Testreihe. Auch von seiten der Krankengymnastinnen wurde dem Medikament Skepsis entgegengebracht: sie hatten bis jetzt nur mit ihren krankengymnastischen Übungen sichtbare Erfolge erzielen können.

B Literaturreferat

I. Die infantile Cerebrallähmung

1. Ätiologie

In der Literatur werden die Ursachen der infantilen Cerebrallähmung nach dem jeweiligen Zeitpunkt der Schädigung eingeteilt. Die Schädigung kann pränatal, perinatal und postnatal erfolgen.

a) pränatale Schädigungsmöglichkeiten:

P e r l s t e i n (8) gibt als Ursache der infantilen Cerebrallähmung die pränatale Schädigung mit einer Häufigkeit von 20% an. Dabei spielen foetale Hypoxie und Blutungen, angeborene Enzymdefekte des Kindes wie Phenylketonurie, Ahornsirupkrankheit usw. die größte Rolle. Hinzu kommen die schädigenden Einflüsse von Infektionskrankheiten der Mutter (bakterielle Erkrankungen wie Tuberkulose, Lues, Listeriose und Viruserkrankungen wie Influenza, Röteln, Varizellen, Mumps, Hepatitis) während der Gravidität und Stoffwechselerkrankungen der Mutter wie Diabetes mellitus, Nierenerkrankungen. Weiterhin spielen Abortversuche, Rh-Inkompatibilität, psychische Alterationen und Kachexie der Mutter eine Rolle.

b) perinatale Schädigungsmöglichkeiten:

Ihre Häufigkeit wird von P e r l s t e i n (9) mit 60-70% angegeben. Dabei sind kindliche Hirnblutungen, Hypoxie, Traumen während der Geburt die häufigsten Ursachen.

c) postnatale Schädigungsmöglichkeiten:

Die postnatalen Ursachen bilden 20% der Fälle. Dabei sind Encephalitis nach Infektionen aller Art, Herzmißbildungen, Kernikterus, medikamentöse Schädigungen die Hauptursachen.

2. Einteilung und Symptomatik

Die Einteilung nach T ö n n i s, K r e n k e l (10) erfolgt nach dem anatomischen Sitz der Gehirnläsion. Dabei muß berücksichtigt werden, daß es sich in den meisten Fällen um Mischformen handelt, da die Affektionen oft nicht einzelne Bahnen, sondern ganze Gewebsbezirke betreffen.

a) Pyramidaler Formenkreis

b) Extrapyramidaler Kreis

c) Zerebellarer Kreis

d) Mitschädigung anderer Hirngebiete

a) Pyramidaler Formenkreis:

Bei dieser Art der Schädigung kommt es durch den Ausfall der Pyramidenbahnen zu einer Hyperaktivität der fördernden Gamma-Motoneurone, die ihren Ausgang von der Formatio reticularis nehmen (sog. Gamma-Spazität, G r a n i t (11). (Gamma-Motoneurone sind eine eigene motorische nervöse Versorgung der Muskelspindel; sie bilden etwa 30% der Fasern in den motorischen Vorderhornwurzeln und treten mit den motorischen Endplatten in Kontakt) Daneben wird, hervorgerufen durch den Wegfall der hemmenden Impulse der Pyramidenbahn, eine Alpha-Spazität (H e n a t s c h, Ingvar (12) diskutiert, bedingt durch eine direkte Aktivierung der Alpha-Motoneurone.

Lindemann (13) unterteilt den pyramidalen Formenkreis folgendermaßen:

a.1. Diplegia spastica infantilis:

sie wird hervorgerufen durch eine umschriebene Schä-

digung der motorischen Zentren entlang der Mittellinie im Frontoparietalgebiet. Angelsächsische Autoren unter- nochmals zwei Formen :

a.1.1. Paraplegie :

Dabei handelt es sich um eine Paraspastik der Beine, besonders der Adduktoren, Kniestrecker, Plantarflexoren. Die Beine sind allein betroffen, eine Beteiligung der Arme liegt nicht vor. Diese Form stellt die sog. Little'sche Lähmung dar.

a.1.2. Die allgemeine Starre :

Es handelt sich hier um eine starke Beteiligung der Beine mit geringer Beeinträchtigung der Arme.

a.2. Hemiplegie :

Hier liegt eine umschriebene Zerstörung in der Umgebung der Fissura sylvii vor (L i n d e m a n n (13))
Es ist die Muskulatur einer Körperseite betroffen, Rumpf- und Halsmuskulatur eingeschlossen, wobei in der Regel der Arm stärker betroffen ist als das Bein.

a.3. Tetraplegie :

Als Ursache wird von S c h w i n d (14) ein diffuser chronischer oder akuter prä- oder paranataler bzw. kombinierter kindlicher Sauerstoffmangel angesehen. Rinde, Mark, beide Kapseln und subcortikale Zentren sind schwer betroffen.

b) Extrapyramidaler Formenkreis :

Hier liegt eine Schädigung der Stammganglien vor, wobei die häufigste Ursache ein Kernikterus darstellt. Innerhalb dieser Gruppe werden zwei Formen unterschieden:

b.1. Hyperkinetisch-hypotone Syndrome:

Chorea, Athetose

b.2. Hyperkinetisch-hypertone Syndrome:

Formen der spastischen Athetose

c) Zerebellarer Formenkreis :

c.1. konnatale zerebellare Ataxie

c.2. zerebrale Ataxie

d) Mitschädigung anderer Hirngebiete:

Die Mitbeeinträchtigung der Hör-, Sprach-, Augenfunktion und des Intellekts werden von den verschiedenen Autoren unterschiedlich angegeben, Bei der Tetraplegie liegt für gewöhnlich die stärkste, bei der Athetose die geringste Mitschädigung vor.

3. Diagnose

Die Folgeerscheinungen einer cerebralen Schädigung treten nicht unmittelbar bei der Geburt in Erscheinung, sondern gelangen erst im Laufe der postnatalen Gehirnentwicklung zur vollen Entfaltung. Der motorische Apparat

des Neugeborenen befindet sich in den Stammganglien, welche die unwillkürlichen Bewegungen kontrollieren. Bei der Geburt ist die Markreifung der Pyramidenbahn noch nicht abgeschlossen; sie ist zu diesem Zeitpunkt nur bis etwa zum Mittelhirn markreif. Die Markreifung der Pyramidenbahn schreitet von kranial nach kaudal fort. Sie ist etwa bis zur 42. Lebenswoche (Z ü l c h, 15) abgeschlossen. Entsprechend der Reifung der Pyramidenbahn entwickelt sich die Willkürmotorik, so daß nacheinander verschiedene Muskelgruppen in Betrieb genommen werden können. Die später entwickelte Pyramidenbahn hemmt die früher entwickelten Stufen, nämlich Stammganglien, Mittelhirn usw. Folglich kann man erst nach der 42. Woche entscheiden, ob eine zerebrale Schädigung der Pyramidenbahn oder des EPMS vorliegt. Nach G ö b (7) treten Spastik und Athetose nicht vor dem 2. Lebensjahr charakteristisch in Erscheinung. Nur durch anamnestiche Angaben der Mutter und Auffälligkeiten des Kindes ist eine frühe Diagnose möglich, die für eine erfolgreiche Therapie unbedingt notwendig ist. Frühe Zeichen, die auf eine zerebrale Schädigung hinweisen, sind Saug- und Schluckstörungen, Bewegungsarmut, fehlende Abwehrreaktionen, Atem-, Schreistörungen, evtl. Krämpfe, Bohren des Kopfes nach hinten in Rückenlage, ständig ausgestreckte Extremitäten.

II. Bisherige Behandlungsmethoden der Infantilen Zerebralparese.

Die Erkrankung wird, entsprechend ihres komplexen Charakters, von mehreren Seiten therapeutisch angegangen. Die Therapie umfaßt physikalische, orthopädische, chirurgische, medikamentöse, heilpädagogische, psychologische und erzieherische Maßnahmen.

1) Physikalische Therapie :

Von einer Reihe von Autoren : W i e d e m a n n (16), T ö n n i s (17), S i e b e r t (18), G ö b (7), H e u e r (19), M a t t h i a s (20), und anderen wird -als Voraussetzung für eine aussichtsreiche Behandlung - eine möglichst frühe Diagnose und der Beginn der physikalischen Therapie schon vor dem Alter von 6 Monaten gefordert.

Das kindliche Gehirn besitzt noch Entwicklungsreserven, es ist noch anpassungsfähig und plastisch (G o o d y, 21), die Formungs- und Bildungsfähigkeit nehmen aber mit zunehmendem Alter ab. Die Altersgrenze, bis zu der noch eine kompensatorische Entwicklung erfolgen kann, wird von K u n d r a t i t z (22) schon bei 2 Jahren gesetzt.

Je früher die Behandlung einsetzt, desto

erfolgreicher können primitive Reflexe und pathologische Bewegungen unterdrückt und neue ausgleichende Bewegungsmuster gebildet werden. Es wurden verschiedene Methoden der physikalischen Übungsbehandlung ausgearbeitet. Nach der Methode von P h e l p s (23) läßt sich durch wiederholtes Üben von Bewegungen eine sog. Bahnung erzielen, d.h. dem intakten, in seiner Entwicklung noch nicht abgeschlossenen Hirnanteil werden Bewegungsmuster eingeprägt, so daß ausgefallene Anteile von intakten in ihrer Funktion ersetzt werden.

B o b a t h (24), der in den Symptomen der infantilen Cerebrallähmung das Fortbestehen pathologischer Reflexe erkannte, forderte die Unterdrückung derselben durch reflexhemmende Bewegungsübungen und die Schulung fehlender normaler Reflexe.

K a b a t verlangt durch bestimmte Übungen die Stimulation möglichst vieler Propriozeptoren, um so durch eine Summation von Reizen geschädigte Neurone zur motorischen Impulsaussendung zu bewegen.

Zur physikalischen Therapie kommen noch passive Bewegungen, Massage, Vibration, Bewegungstherapie im warmen Wasser hinzu.

Im Vordergrund steht die Bewegungsbehandlung, um Reflexkontrakturen, die durch Schrumpfungsvorgänge im Muskel- und Bindegewebe irreversibel werden, und die Ausbildung von Gelenkfehlstellungen zu verhindern.

2) Operativ-orthopädische Maßnahmen :

Nach L i n d e m a n n (13) sind extrapyramidale Störungen in der Regel nicht durch operative Methoden auf orthopädischem Gebiet zu beeinflussen. Bei den athetotischen Formen bildet die Übungsbehandlung die Basis der Therapie. Beim pyramidalen Formenkreis sind durch Eingriffe an Muskel, Sehnen (Sehnenverlängerungen und Ursprungsverlängerungen zur Verminderung der Dehnungsempfindlichkeit der Muskelspindel und damit der reflektorischen Spastik), an peripheren Nerven und Gelenken (Beseitigung von Kontrakturen und Gelenksperren) gute Gebrauchsstellungen zu erzielen.

Außerdem spielen Verordnung von Schienen, Gehapparaten usw. im Behandlungsplan eine große Rolle.

3) Medikamentöse Therapie :

In Anbetracht der vielen Erscheinungsformen des Krankheitsbildes ist die medikamentöse Behandlung vielschichtig. Nach dem heutigen Forschungsstand ist es nicht möglich, das gesamte Krankheitsbild kausal mit einem einzigen Medikament zu behandeln. Bis jetzt können nur die einzelnen Symptome der Erkrankung mit

verschiedenen Medikamenten angegangen werden.

a) Medikamente mit antriebssteigernder Wirkung:
Nach R e t t (25,26) sollen durch stimulierende Substanzen nur bei Kindern, deren Intelligenzniveau nicht so tief liegt, antriebssteigernde Wirkungen erzielt worden sein (Pyriethoxin (Encephabol^R), Nialamid (Niamid^R)).

Außerdem empfiehlt R e t t (27) bei antriebsarmen Kindern die Vitamine B₁₂ und B₆. Ihne wird eine neurotrophe Wirkung zugeschrieben, die sich in einer Verbesserung der Konzentration äußert. Die Vitaminbehandlung wird von mehreren Autoren befürwortet: Birkmeyer, Schmid, Suarez, Thom, F ü n f g e l d (28) weisen auf eine potenzierende Wirkung bei der Kombination von B₆ und B₁₂ hin und schreiben von einer katalytischen Wirkung der gesamten Vitamine auf den Hirnglucoseumsatz. Seine positiven Erfahrungen beziehen sich besonders auf die antriebssteigernde Wirkung der genannten Vitamine beim Parkinson.

Nach L i n d e m a n n (13) erfolgt eine Leistungssteigerung auch durch Anregung des Eiweißstoffwechsels durch anabole Stoffe wie Methandrostenolon (Dianabol^R), Nortestosteronphenylpropionat (Durabolin⁴). Methenolon (Primobolan^R) .

Weiterhin soll nach R e t t (29) durch Pemolin (Tradon⁴) eine positive Wirkung möglich sein. Die Antriebssteigerung dieses Medikamentes wirke sich allerdings nur

beim hypodynamen Kind günstig aus, nicht beim hyperdynamen Kind, das dadurch in einen verstärkten Erregungszustand gelangt. Außerdem schreibt R e t t von einem Versagen der Glutaminsäure- und Frischzelltherapie bei dieser Indikationsstellung. Die Besserung des Antriebs und der Konzentration wirkt sich bei der Übungsbehandlung günstig aus, bei der nur mit dem Willen zur Mitarbeit Fortschritte in der Statik und Motorik zu verzeichnen sind.

b) Tranquillantien:

Nach L i n d e m a n n (13) soll Meprobamat (Aneur^R, Cypron^R, Miltaun^R) eine Reduktion der psychischen und physischen Übererregbarkeit bewirken, ohne die geistige Aktivität zu mindern. Außer einer Beseitigung von Angst und Spannung soll Meprobamat eine detonisierende Wirkung auf die quergestreifte Muskulatur ausüben durch einen Angriff auf das reticuläre System. R e t t (26) empfiehlt Chlorpromazin (Megaphen^R, Largactil^R, Thorazin^R), Diazepam (Valium^R), Perphenazin (Decentan^R), Reserpin (Serpasil^R, Sedarapin^R) zur Beruhigung in individueller Dosierung.

Nach Jakobs (31) dämpft Thioridazin (Melleretten^R) die emotionelle Übererregbarkeit, ohne Antrieb und Intellekt zu beeinträchtigen,

c) Myotonolytica :

T h o m (31) konnte beweisen, daß Sanoma^R (N-Isopropyl-derivat des Leprobamats) durch Blockierung der Interneurone eine Lockerung der Muskulatur beim spastisch-rigiden Typ, Besserung der Sprache, des Schluckens, der Beweglichkeit und Geschicklichkeit der Hände bewirkt.

Bei Quiloflex^R (Benzodioxanhydrochlorid) wird von S t e i n b r e c h e r (5) und V o g t (32) ein supraspinaler (Formatio reticularis) und ein spinaler (motorische Synapsen) Angriff angenommen.

H u f s c h m i d t, S c h w i n d (33) sehen ebenfalls in der Wirkung von Quiloflex^R eine Dämpfung des Gamma-Systems. Chlorpromazin soll nach H e n a t s c h und I n g w a r (12) ebenfalls in der Formatio reticularis die Aktivität der Gamma-Neurone unterdrücken. Valium^R wirkt dämpfend auf das reticuläre System (R e t t, G l o g o w s k i, M u m e n t h a l e r (34)) als Muskelrelaxans und zur psychischen Ruhigstellung. Trancopal^R (Chlormezanon) verursacht nach T h o m (31) durch Wirkung auf Zwischenneurone eine Abschwächung der Spastik.

Norflex^R (Orphenadricitrat) (C r o n h e i m (35)) soll den Muskeltonus herabsetzen durch Verminderung der Ruheaktivität.

R e t t : Biperiden (Akineton^R), Benzoxalinon (Paraflex^R), Quiloflex^R, Trihexyphenidyl (Artane^R), Sanoma^R hatten erst bei zu hohen Dosen eine ein-

deutige tonolytische Wirkung, bei der die zentrale Dämpfung bis zur Schläfrigkeit anstieg. Hier ist eine einschleichende, intermittierende Medikation und Kontrolle notwendig, da die Ansprechbarkeit und die Nebenwirkung bei jedem Krankheitsbild unterschiedlich ist.

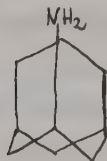
d) Antikonvulsiva :

Nach R e t t (26) soll jedes hirngeschädigte Kind unabhängig von Ursache und klinischem Zustandsbild der Krankheit eine Krampfbereitschaft aufweisen. Rett gibt bei 70% der Kinder Krampfanfälle an, und empfiehlt bei Grand-mal-Anfällen Primidon (Mysolin^R) und Carbamazepin (Tegretal^R), Hydantoin-derivate (Apydan^R, Antisacer^R) und bei Petit-mal-Anfällen Succinimide wie Ethosuximid (Suxinutin^R).

III. Amantadin - bisherige therapeutische Anwendung und Wirkungsweise.

Amantadin

Adamantyl-1-amin



Amantadinhydrochlorid wurde verwendet unter der Bezeichnung Symmetrel^R und Virofral^R zur Vermehrungshemmung von A₂-Influenzastämmen. Amantadin scheint den Vermehrungszyklus der Viren in einer frühen Phase zu hemmen (D a v i e s (37), G e r t h (36), G r u n e r t (38) K r e c h (39), W e n d e l (40), M C G a h e n (45)).

Die Verwendung von Amantadin beim Parkinson wird einer Zufallsbeobachtung verdankt (S c h w a b et al, 41). Einer Patientin mit schwerem Parkinson wurde Amantadinhydrochlorid zur Grippeprophylaxe verordnet, worauf es zu einer Besserung der Parkinson-Symptome kam, die nach Absetzen von Amantadin wieder in Erscheinung traten. V ö l l e r (42) verabreichte Amantadin sechs Wochen lang und fand Rigor, Akinesie vermindert. Diese positiven Ergebnisse waren Anlaß zu weiteren Untersuchungen, in Deutschland F ü n f g e l d (44), in Frankreich S i g w a l d (46), in Italien F i e s c h i (47), in England P a r k e s (43). Diese Autoren haben die Beobachtungen von S c h w a b und Mitarbeitern bestätigt.

Nach F ü n f g e l d (44) soll Amantadinsulfat (PK-Merz-Tabletten) eine größere therapeutische Breite, geringere tierexperimentelle Toxizität und bessere Verträglichkeit als Amantadinhydrochlorid besitzen. Fünfgeld fand in seinem Krankengut Rigor und Tremor um 30-50% vermindert. Zur Objektivierung wurden fol-

gende Tests herangezogen : die Zeit, die ein Patient braucht, um eine Strecke von 10 Meter zu gehen, die Schreibzeit, Art des Schreibens (Leserlichkeit von bestimmten Zeichen, Zahlen, Worten), Messung der groben Kraft mit dem Vigorimeter, persönliche Angaben der Patienten. Außerdem fand er eine Regularisierung verlangsamer EEGs.

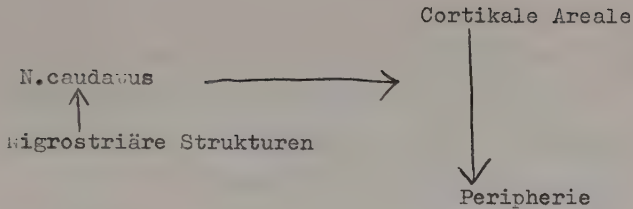
Die gleiche Wirkung auf das EEG fand 1972

F o r s m a n n (48).

Nach H o r n y k i e v i c z (49) verursachen bei der Parkinsonerkrankung die pathologischen Veränderungen im Striatum eine hochgradige Verminderung des Dopamingehaltes und dadurch ein funktionelles Überwiegen cholinergischer Mechanismen. Amantadin scheint in diesen Dopaminmechanismus einzugreifen.

F ü n f g e l d stellte die Hypothese auf, mit Amantadinsalzen werde das aufsteigende unspezifische retikuläre System des Hirnstammes stimuliert. Es ist die Frage, ob diese Amantadinwirkung über eine Beeinflussung von Dopamin und anderer Catecholamine zustande kommt. In dieser Richtung sind mehrere Arbeiten publiziert worden.

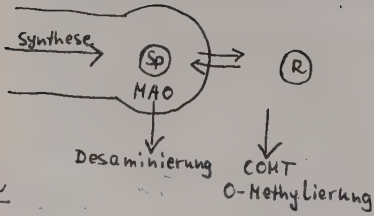
Sie gehen von folgender Vorstellung aus :



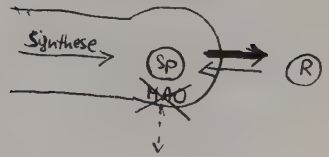
Zwischen den nigrostriären Strukturen und dem Nucleus caudatus und zwischen den einzelnen Zellen des N. caudatus bestehen dopaminerge Systeme, die beim Menschen wichtige Funktionen im Rahmen der motorischen Regulation einnehmen. Normalerweise wirkt der Nucleus caudatus hemmend auf die zentrifugalen Fasern, die nigrostriären Strukturen wieder hemmend auf den N. caudatus.

Durch die stimulierende Wirkung von Amantadin auf dopaminerge Systeme in den nigrostriären Strukturen wird die vom N. c. ausgehende Hemmung auf die corticofugalen Fasern gehemmt, woraus eine gesteigerte Aktivität in die Peripherie resultiert. Dieser Mechanismus erklärt den Therapieerfolg von Amantadin bei akinetischen Störungen. Über die Wirkung von Amantadin auf diese dopaminergen Strukturen existieren verschiedene Arbeiten:

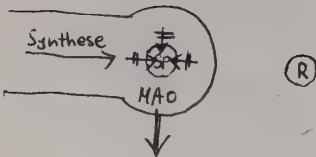
Normal



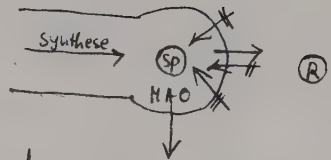
MAO-Hemmung



Reserpin



DHI



1. Nach G r e l a k (50) soll Amantadin Dopamin und andere Catecholamine aus nervalen Depots (Sp der beigefügten Skizze) freisetzen entsprechend der Reserwinwirkung auf die Aminspeicher (b der Skizze).

S c a t t o n (51) erklärt 1970 die Amantadinwirkung in seinen Versuchen an Ratten durch "...increased synthesis and release of dopamine in the striatum of the rat after amantadine treatment."

Den gleichen Wirkungsmechanismus von Amantadin beschreibt 1971 Fibinger (52) in seiner Arbeit :
"The effect of amantadine on spontaneous locomotive activity in the rat."

2. Ein weiterer Mechanismus wird von R i n n e und S o n n i n e n (53) in ihrer Arbeit "On the Effect of Amantadine on monoamines and their metabolites in the brain and cerebral fluid" beschrieben. Sie nehmen eine Turnover-Stimulierung an, wodurch vermehrt Catecholamine am Rezeptor (R) zur Verfügung steht.

3. Einen dritten Amantadinmechanismus vertritt 1972 M a j (54) : Amantadin soll eine direkte stimulierende Wirkung auf Dopaminrezeptoren ausüben.

4. Weiterhin wird eine Blockade des Rücktrans-

portes von Catecholaminen vom Rezeptor in die Nervenzelle unter Amantadin diskutiert (entsprechend der Imipraminwirkung, d) der Skizze). Es resultiert eine Dauerstimulierung der Dopaminrezeptoren durch das vermehrte Aminangebot.

S t r ö m b e r g (55) schließt sich bei seinen Versuchen an Mäusen dieser Auffassung an, erklärt die Wirkung von Amantadin aber noch zusätzlich mit dem Amphetaminmechanismus, der in einer Freisetzung von Catecholaminen aus extragranulärem intraneuralem Pool und in einer Membranblockierung, d.h. erschwerten Wiederaufnahme der Catecholamine in die Zelle, besteht. Diesem Amphetaminmechanismus schließt sich auch B a l d e s s a r i n i (56) 1972 an in seiner Arbeit "Effects of Amantadine-HCL on Catecholamine Metabolism in the Brain of the rat". Im Gegensatz zu den genannten Autoren, welche eine Gesamtkonzentrationserhöhung der Catecholamine im Gehirn unter Amantadinwirkung verneinen, gibt Baldessarini eine Änderung der NA-Konzentration um 20-25% an.

Über die Wirkung von Amantadin bei spastisch-hyperkinetisch-dyskinetischen Symptomen bei Kindern und Jugendlichen liegt bislang nur

eine unveröffentlichte Arbeit von F ü n f g e l d vor. In einem Doppelblindversuch mit 37 Kindern soll -nach Aussagen der Lehrer und Krankengymnastinnen - ein deutlicher Rückgang der Behinderung und eine Verminderung der objektiv nachweisbaren neurologischen Störungen erzielt worden sein. In einer weiteren 4-6wöchigen Studie mit 10 Kindern wurden Schriftproben abgenommen. Zahlen, Zeichen, Worte konnten rascher und leserlicher abgeschrieben werden. Ein Übungseffekt trat nur zweimal hinsichtlich der Zeit bei einer Aufgabe in Erscheinung. Das Absetzen des Medikamentes brachte nach 3-8 Tagen wieder eine Verschlechterung.

Fünfgeld erklärte in Baden-Baden auf der 87. Wanderversammlung Südwestdeutscher Neurologen und Psychiater: "Amantadinsulfat sei ein Wirkstoff mit neuartigem cerebralen Wirkungsmechanismus." Er hält die Anwendung von Amantadin bei Kindern und Jugendlichen mit spastisch-hyperkinetischen Syndromen möglicherweise für erfolgreich und empfiehlt eine weitere Prüfung. Von ihm geht die Anregung zu den vorliegenden Untersuchungen aus.

C Eigene Untersuchungen

I. Untersuchungsgut

Zur Erprobung von Amantadinsulfat (PK-Merz-Tbl.) bei hyperkinetisch-spastisch-dyskinetischen Syndromen konnten im Spastikerzentrum in München aus organisatorischen Gründen nur 10 Kinder herangezogen werden. Bei der Auswahl war zu berücksichtigen, um irgendwelche Nebenwirkungen zu vermeiden, daß keines der Kinder unter zusätzlicher Medikation stand, und daß weiterhin Alter und Intelligenz zur Durchführung der Schreibtests gegeben waren. Die resultierende Gruppe von 6-15jährigen unterschiedlich schwer gestörten Kindern setzte sich wie folgt zusammen :

I. Gruppe

1. Norbert, A.	13J.	Tetraspastik
2. Hansi, P.	11J.	Diplegie, athetot. Komponente
3. Karl-Heinz, V.	9J.	Ataxie
4. Wolfgang, R.	15J.	Tetraplegie, athetot. Komp.
5. Erika, G.	15J.	Diplegie

II. Gruppe

6. Elisabeth, D.	15J.	Tetraspastik
7. Cornelia, P.	8J.	Diplegie, athetot. Komp.
8. Irmgard, A.	8J.	Tetraspastik, athetot. Komp.
9. Rita, G.	10J.	Tetraspastik, Athetose
10. Elke, B.	11J.	Diplegie

2. Untersuchungsmethode :

Die 10 Kinder wurden in 2 Gruppen zu je 5 unterteilt, wobei die erste Gruppe 2 Wochen lang Wirksubstanz und im Anschluß daran 4 Wochen Placebo, die zweite Gruppe 2 Wochen Placebo und 4 Wochen Wirksubstanz bekam. Die Dosierung richtete sich in Anlehnung an Fünfgelds Versuche - nach dem Körpergewicht (bis 25 kg 100 mg, bis 50 kg 200 mg, über 50 kg 300 mg Wirksubstanz). Die Dosis wurde während des gesamten Zeitraums beibehalten.

Anhand von psychologischen Prüfungen, neurologischen und krankengymnastischen Untersuchungen sollten etwaige Veränderungen gegenüber den Ausgangsbefunden ermittelt werden.

a) Psychologische Prüfungen :

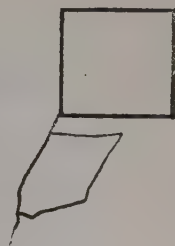
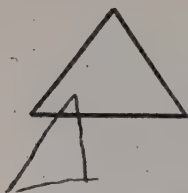
Es standen 4 Testbögen (siehe Anlage) zur Verfügung. Sie wurde zu Beginn der Tabletteneinnahme zur Ermittlung des Ausgangsbefundes und dann im Laufe der 6 Testwochen im Abstand von 1 Woche abgenommen. Testbogen 1 und 2: es sollten Figuren nachgezeichnet, vorgeschriebene Zahlenreihen und kürzere Sätze nachgeschrieben werden.

Testbogen 3: Hier sollte eine Spirale mit 6 Windungen von außen nach innen nachgezeichnet werden.

Testbogen 4: stellt einen Auszug aus dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder dar; 4 verschie-

Name: Augermeyer ³⁴ Alter: -29-

Datum: 20.



Testbogen 1

1 2 3 4 5 6 7 8 9

7 2 3 4 5 6 7 8 9

DIE SCHULE IST AUS

DE SCHULE IST AUS

HANS GEHT NACH HAUS

HAN GEHT NA HAUS

Zeit: 15 min.

Name: Augenweger

3

Datum: 28.2.

Alter:

Diagnose:

1 2 3 4 5 6
7 8 9 10 11 12

30-

OM A UND OPA
O W A O W O P A

Zeit: 7 min.

Testbogen 2

Name: Angermeyer

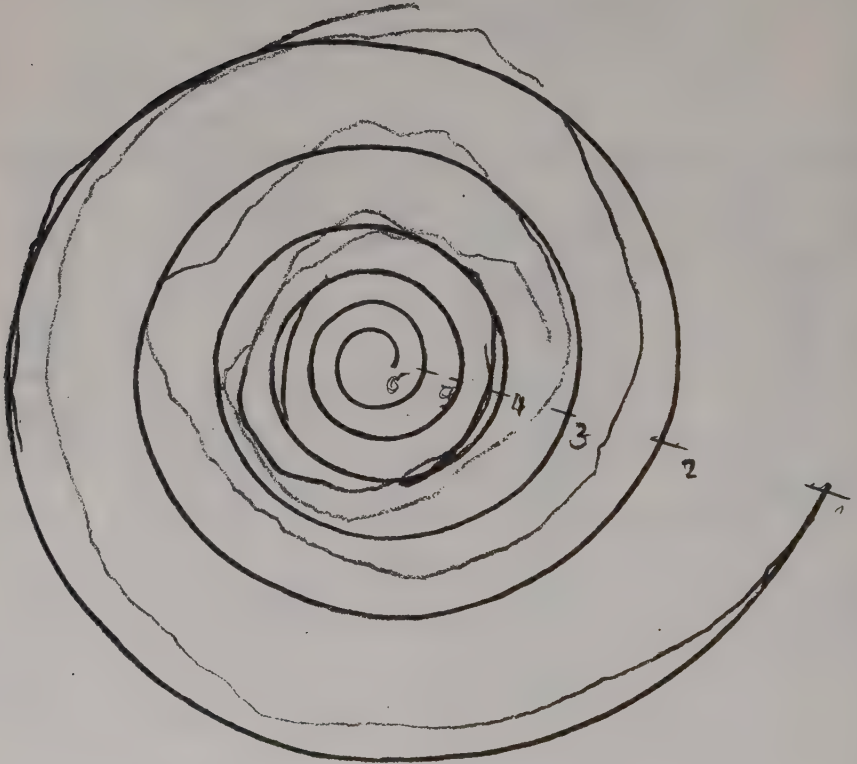
9⁻³¹⁻

Datum: 28.2.

Alter: _____

Diagnose: _____

Testbogen 3



Fehler: _____

Zeit: 2 min.

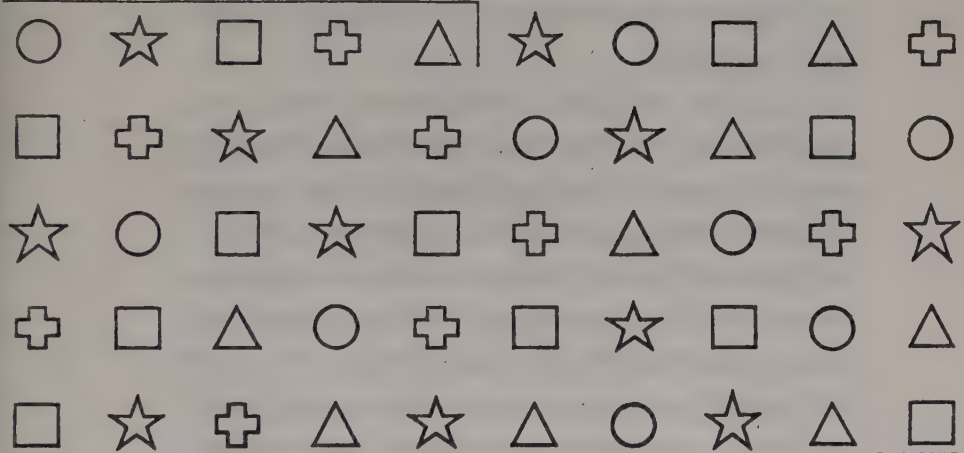
Name: _____

Testbogen 4
Datum _____

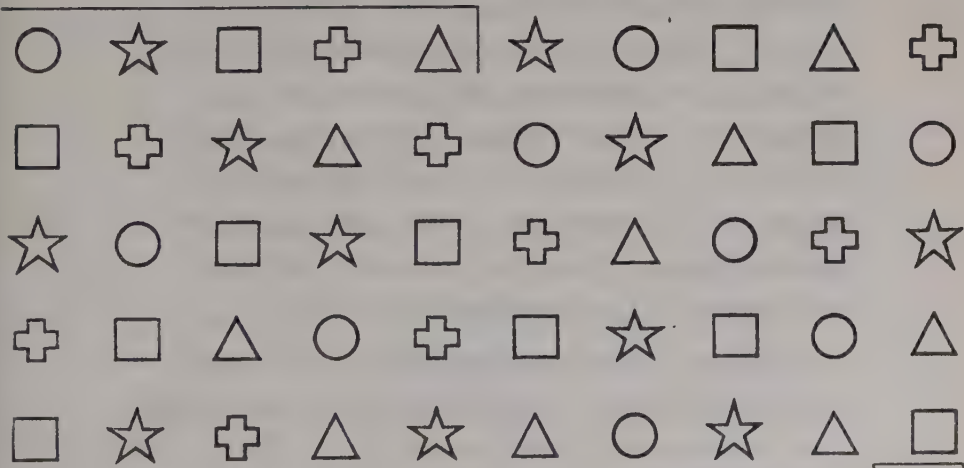
Alter: _____

Diagnose: _____

Testbogen 4



ZEIT (120'') _____ RP



ZEIT (120'') _____ RP

Vorgegebene Zeit: _____

Punktzahl: _____

dene Figuren sind in unterschiedlicher Folge durcheinandergemischt. Die Aufgabe besteht darin, jeweils in einer festgesetzten Zeit von zwei Minuten Figuren der gleichen Sorte in möglichst großer Anzahl richtig zu markieren.

F ü n f g e l d s Äußerung über seinen Versuch mit Amantadin, die Kinder hätten "rascher und leserlicher" geschrieben, macht eine Aussage einmal über eine gesteigerte geistige Aktivität, entsprechend der in anderen Versuchen festgestellten EEG-Beschleunigung, zum anderen eine Aussage über eine verbesserte Handfunktion, verringerte Ataxie. Diese beiden Funktionen sind eng miteinander verbunden. Um den subjektiven Begriff der Leserlichkeit wenigstens einigermaßen zu objektivieren, werden die vorliegende Schrift, die nachgezeichneten Figuren nacheinander graphologischen Gesichtspunkten zerlegt und getrennt betrachtet. Nur so war es überhaupt möglich, Veränderungen festzustellen, da die Schrift, als Ganzes betrachtet, in den wenigsten Fällen auffällige Veränderungen zeigte. Nur durch die Beobachtung einzelner Buchstaben und Zahlen über die Testwochen konnten Abweichungen von der Ausgangslage festgestellt werden. Die Testbögen wurden unter acht Gesichtspunkten betrachtet :

1. Damit eine Zeitverbesserung im Sinne einer gesteigerten geistigen Aktivität und einer verbesserten

Handfunktion zu deuten ist, muß man davon ausgehen, daß die Schrift bzw. die gestellte Aufgabe nicht nachlässiger ausgeführt wurde. Die Feststellung "rascher" sagt also nichts aus ohne die Feststellung "leserlicher". Da bei keinem der Kinder in unserem Versuch eine Verschlechterung eingetreten ist, hat der Zeitverbrauch für die gestellten Aufgaben eine Aussagekraft. Es wurde die Zeit zur Bewältigung aller Aufgaben ausgewertet.

2. Des weiteren wurden die im Schreibtext (Testbogen 1 und 2) gemachten Auslassungen, Mehrfachschreibungen von Buchstaben und Zahlen gewertet. Die Auswertung konnte mit einer einfachen Auszählung der vorkommenden Fehler erfolgen

3. Weiterhin wurde beurteilt, in wie weit die Kinder befähigt waren, den Inhalt des Textes (Testbogen 1 und 2) zu erfassen, d.h. die Wortgrenzen richtig zu setzen, ebenso den richtigen Abstand zwischen den einzelnen Buchstaben. Auch lief die Auswertung hier auf ein Auszählen der Fehler im Schriftbild hinaus. Da bei Auslassung von Buchstaben weniger Fehler resultieren würden, mußten die Fehler von den geschriebenen auf die insgesamt zu schreibenden Schriftzeichen bezogen werden.

4. Weiterhin wurden beurteilt das Verhältnis zu Raum, Größe, Form. In wie weit war das Kind in der

Lage, vorgegebene Figuren, Buchstaben, Zahlen (Testbogen 1 und 2) in ihrer Form und Größe zu erfassen. Beurteilt wurde die Annäherung an die Vorlage. Da hier ein objektives Maßsystem nicht zur Verfügung steht, mußte ein subjektiver Maßstab (Abstufung einer Punktezahl für Figuren 0 bis 5, für Zahlen 0 bis 5, für Buchstaben 0 bis 3) aufgestellt werden, der bei jedem Kind in den 6 Testwochen beibehalten wurde.

5. Die Fähigkeit der Kinder, sich an die vorgegebene Flächenaufteilung zu halten, konnte durch Ausmessen der Abweichungen von der Zeile nach oben und unten objektiviert werden.

6. Desweiteren wurde die geistige Leistung, eine Spirale von außen nach innen nachzuzeichnen, beurteilt, wobei der Orientierungsverlust wie Richtungsumkehr, Neuanfänge und Mehrendigungen als Fehler gewertet werden.

7. Im Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder erlaubt eine Auszählung der in der vorgegebenen Zeit von zwei Minuten richtig markierten Figuren abzüglich der falsch markierten einen Rückschluß auf die Konzentrationsfähigkeit der Kinder.

8. Eine Aussage über die Handfunktion macht die mehr oder weniger ataktische Strichführung. Ab-

weichungen von der geraden Linienführung beim Zeichnen von Figuren, Zahlen, Buchstaben (Testbogen 1 und 2) können durch Auszählen objektiviert werden.

b) Neurologisch-krankengymnastische Untersuchungen

Eine Prüfung der Hirnnervenfunktion, der Reflexe, Koordination, Sensibilität wurden alle 14 Tage durchgeführt. Außerdem wurden Kopf-, Rumpfhaltung, Bewegung, Handfunktion, pathologisches und normales Reflexgeschehen im Abstand von zwei Wochen untersucht und mit Hilfe der krankengymnastischen Bögen nach Göb protokolliert. Da keine physikalischen Messungen erfolgten, mußte die Auswertung subjektiv erfolgen; so wurde etwa das Vorhandensein von Reflexen, die Koordination, Ataxie usw. mit + und - und den Abstufungen $\frac{+}{4}, \frac{+}{3}, \frac{+}{2}, \frac{+}{1}$ bewertet.

3. Befunde

Der Gang der Auswertung wird an einem Kind genauer aufgezeigt :

1. Kind: Norbert A.

13 Jahre

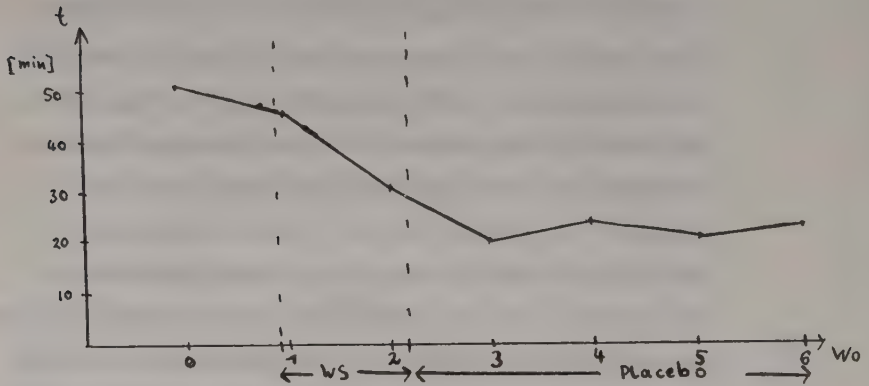
IQ: 56

a) psychologische Prüfungen :

Die Ergebnisse der einzelnen graphologischen Auswertungspunkte werden in einem Verlaufsdiagramm gegen den Zeitraum der Tabletteneinnahme aufge-

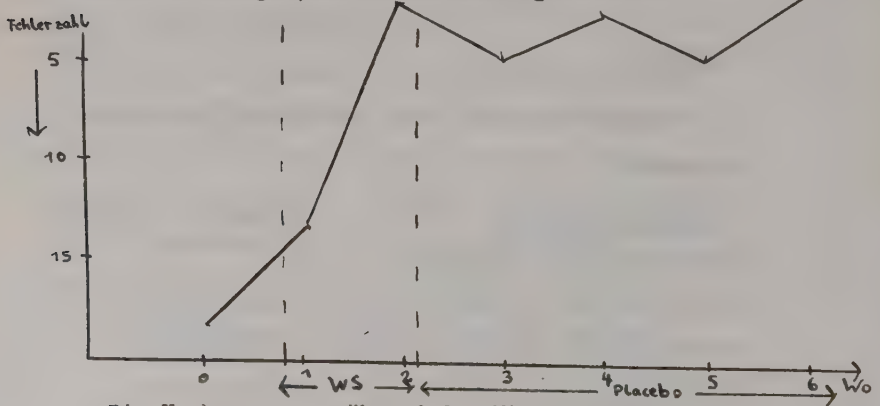
tragen, so daß die Tendenz der Kurve etwaige Veränderungen widerspiegelt :

1. benötigte Zeit für die gestellten Aufgaben :



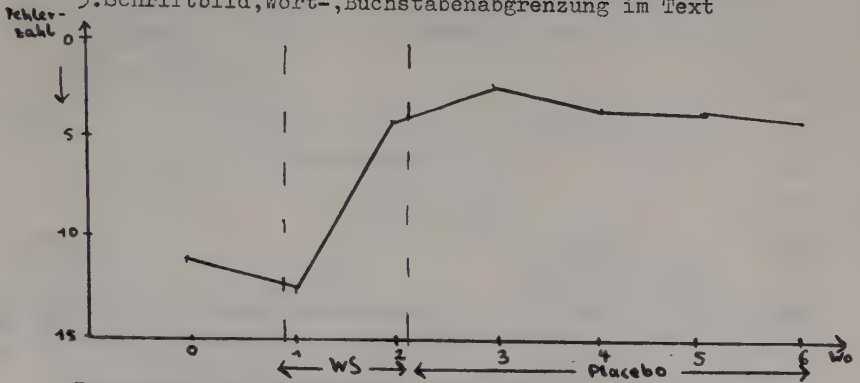
Eine Verringerung der benötigten Zeit ist über den gesamten Zeitraum (Wirksubstanz + Placebo) festzustellen.

2. Auslassungen, Mehrfachschreibungen im Text :



Die Verbesserung während der Wirksubstanzeinnahme geht nach ihrem Absetzen nicht zurück!

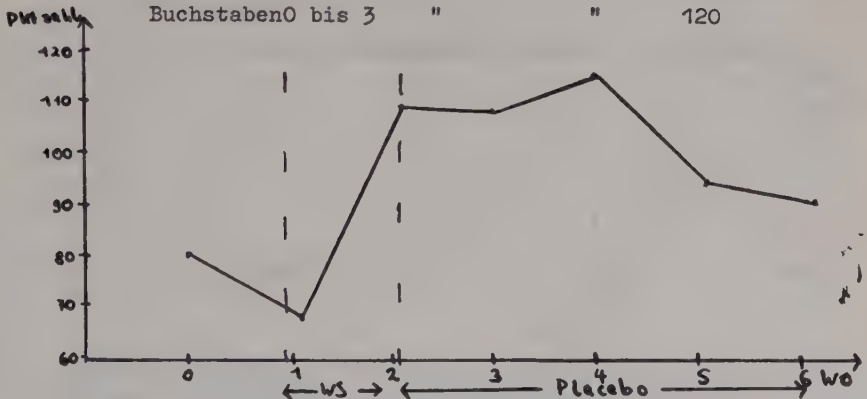
3. Schriftbild, Wort-, Buchstabenabgrenzung im Text



Insgesamt ist eine Verbesserung über den gesamten Zeitraum festzustellen.

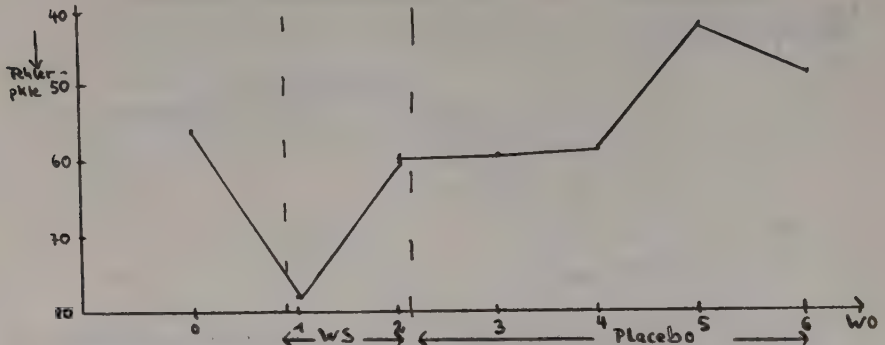
4. Genauigkeit der Form/Formerkennung, -ähnlichkeit

für Figuren 0 bis 5 Punkte	Max. Pkte.	10
Zahlen 0 bis 5	"	70
Buchstaben 0 bis 3	"	120



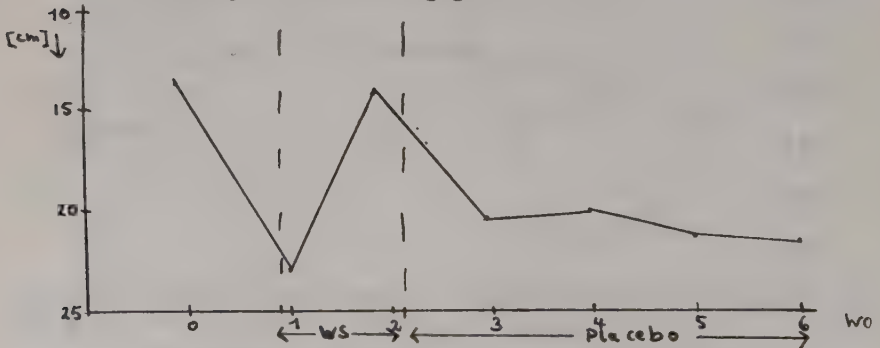
Es ist eine Verbesserung während der WS-Einnahme festzustellen, während der 4-wöchigen Placebo-Einnahme noch keine Rückkehr zum Ausgangsbefund, also insgesamt eine Verbesserung.

5. Ataktische Strichführung:



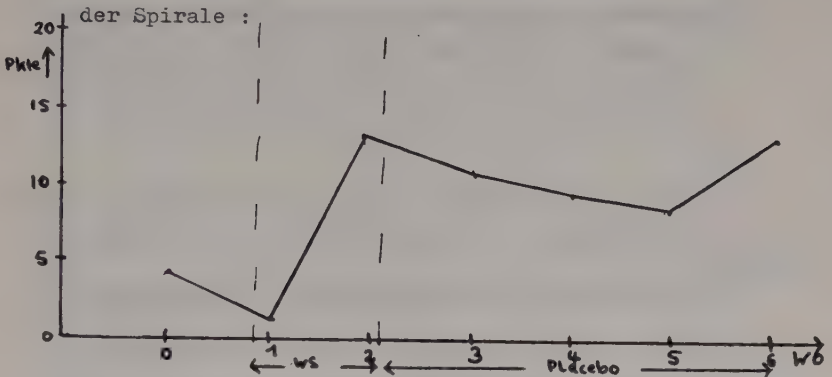
Aus der Kurve ist in der 1. Woche der WS-Einnahme ein Abfall abzulesen. Hier ist eine auffallende Druckschwäche festzustellen, Buchstaben und Zahlen sind geradezu in Auflösung begriffen. In der zweiten Woche tritt dann wieder eine Normalisierung ein. - Insgesamt ist eine Verbesserung abzulesen.

6. Abweichungen von der vorgegebenen Zeile :



Auch in diesem Punkt kann eine Verschlechterung in der 1. Woche der WS-Einnahme abgelesen werden. Ansonsten ist keine klare Schrifttendenz festzustellen.

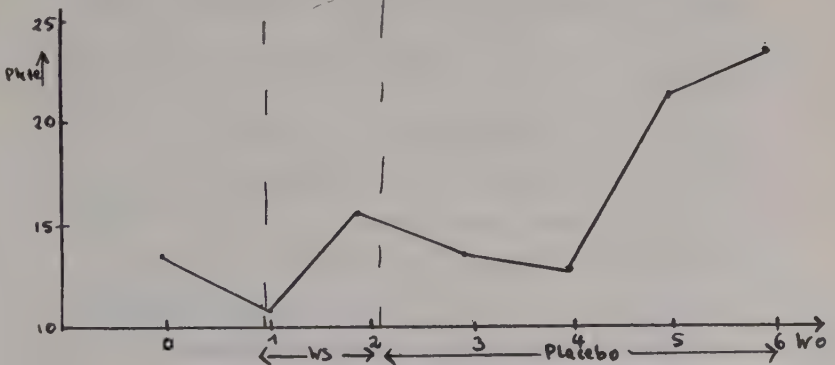
7. Beurteilung des Orientierungsvermögens beim Zeichnen



Ein Leistungsabfall ist auch hier in der 1. Woche der WS-Einnahme abzulesen, sonst insgesamt steigende Tendenz.

8. Hamburg-Wechsler-Intelligenztest:

Anzahl der richtig markierten Figuren.



Auch in diesem Punkt ist eine Verschlechterung in der 1. Woche der WS-Einnahme festzustellen, sonst eine Verbesserung über den gesamten Zeitraum.

Zusammenfassung :

In 7 der 8 graphologischen Punkte konnte eine Verbesserung während der Wirksubstanz- und Placeboeinnahme festgestellt werden. Die offensichtliche Verschlechterung in der 1. Woche der WS-Einnahme und die anschließende Normalisierung in der 2. Woche scheint auf eine Gewöhnung an das Medikament zurückzugehen.

b) Neurologisch-krankengymnastische Untersuchungen

Reflexe: gesteigerte Reflexe an Armen und Beinen

Hirnnerven: Strabismus divergens rechts

Sensibilität: o.B.

Motilität: Tetraspastik

Ausgangsbefunde:

Kopfkontrolle und Aufziehreaktion von Norbert A. sind gut, Sitzen ist nur mit Unterstützung möglich, der Rücken ist dabei stark kyphosiert, Knien nur mit Abstützung möglich, Fersensitz nicht möglich, Stehen nur mit hoher Unterstützung zu erreichen. Aufrichten aus Bauch- und Rückenlage ist gut, Rollen und Robben nicht sicher, Kriechen und Aufstehen ist nicht möglich, Gehen nur mit Apparat und Stöcken. Grobes Greifen wird gut ausgeführt, Schlüssel- und Spitzgriff sind ataktisch, links schlechter als rechts.

Spinale Reflexe und Stammhirnreflexe sind abgebaut, Körper-Körperstellreflex ist wegen der starken Kontrakturen nur gering möglich, Sprungbereitschaft nicht ausreichend vorhanden. Gleichgewichtsreflexe in Rücken-, Bauchlage und Sitzen sind etwas vorhanden

Die laufenden Untersuchungen wurden mit Hilfe der krankengymnastischen Bögen nach Göb protokolliert:

fest gestellte
Veränderungen

Kopfkontrolle	+	+	+	+
Rumpfhaltung:				
Sitzen	+	+	+	+
Knien	-	-	-	-
Stehen, m. Unterst.	±	±	±	±
Stehen, frei	-	-	-	-
Bewegung:				
Rollen, Robben	±	±	±	±
Kriechen, Aufstehen	-	-	-	-
Gehen	±	±	±	±
sicheres Gehen	-	-	-	-
Handfunktion:				
ton. Handgreifrefl.	-	-	-	-
Greiffunktion	+	+	+	+
spinale Reflexe	-	-	-	-
Stammhirnreflexe	-	-	-	-
Mittelhirnreflexe:				
Körper-K.-Stellrefl.	+	+	+	+
Amphibienreflex	±	±	±	±
Gleichgewichtsrefl.:				
in Rücken-u. Bauchlage	±	±	±	±
Vierfüßlerstand	-	-	±	±
Sitzen	±	±	+	+
Knien, Stehen	-	-	-	-

0. 2. 4. 6. Wo

← WS → ← PL →



Zusammenfassung:

Die geringgradige Verbesserung in nur 2 Untersuchungspunkten während der Placeboeinnahme scheint auf Übung zurückzugehen, da die Kinder im Rahmen ihres Übungsplans auch Gleichgewichtsreflexe einüben.

2. Kind : Hansi P.

11J.

IQ: 54

a) psychologische Prüfungen :

Schreibschrift und Druckschrift wechseln im Satz.

Das Kind zeigte insgesamt eine Verbesserung in der Zeit. Die geringen Fehler in Form von Auslassungen, Mehrfachschreibungen und in der Koordination von Worten und Buchstaben hielten sich konstant, das Verhältnis zu Formen und das Einhalten der vorgegebenen Zeile waren während der WS-Einnahme und der Placeboeinnahme gleich gut. Beim Nachzeichnen der Spirale verlor Hansi P. in keiner Testwoche die Orientierung. Der Hamburg-Wechsler-Test fiel uncharakteristisch aus, d.h. die erreichte Punktezahl schwankte stark im Verlauf der Testwochen, ebenso auch die ataktische Strichführung.

b) neurologisch-krankengymnastische Untersuchungen:

Hirnnerven: dysarthrische Sprache

Reflexe: beinbetont, lebhaft

Koordination: Dysdiadochokinese

Motilität: Paraspastik, beim Gehen athetotische Bewegungen des Kopfes

Veränderungen:

Kopfkontrolle	+	+	+	+
Kumpfhaltung	+	+	+	+
Bewegung:				
Aufstehen, Gehen	+	+	+	+
sicheres Gehen, Laufen	±	±	±	±
Handfunktion:				
ton.Handgreifrefl.	-	-	-	-
Greiffunktion	+	+	+	+
spinale Reflexe	-	-	-	-
Stammhirnreflexe	-	-	-	-
Mittelhirnreflexe	+	+	+	+
Gleichgewichtsreflexe:				
in Rücken-, Bauchlage	+	+	+	+
Sitzen, Knien	+	+	+	+
Stehen	±	±	±	±

Keine

0. 2. 4. 6. Wo
← WS → PL →

Eine Abweichung von den zu Anfang erhobenen Befunden konnte in keinem Untersuchungspunkt festgestellt werden.

3. Kind: Karl-Heinz V.

9J.

IQ:59

a) psychologische Prüfungen

Auch dieses Kind zeigte eine wenn auch geringe Zeitverbesserung über den gesamten Testraum. Sein Verhältnis zu Formen schwankte uncharakteristisch. Auslassungen und Mehrfachschreibungen, ebenso Fehler in der Wortkoordination waren gleichbleibend geringfügig. Während der WS- und Placeboeinnahme konnte er sich genauer an die vorgegebene Zeile halten und machte beim Zeichnen der Spirale weniger Fehler. Die ataktische Linienführung zeigte keine eindeutige Tendenz,

ebenso unklar fiel auch der Konzentrationstest aus.

b) Neurologisch-krankengymnastische Untersuchungen:

Hirnnerven: dysarthrische Sprache

Motilität: linkes Bein deutlich größer als rechts

Koordination: Adiadochokinese rechts, Dysdiadochokinese links

Reflexe: rechtsbetont, beinbetonte Tetraspastik

Veränderungen

Kopfkontrolle	+	+	+	+
Rumpfhaltung	+	+	+	+
Bewegung:				
Aufstehen, Robben, Gehen	+	+	+	+
sicheres Gehen, Laufen	±	±	±	±
Handfunktion:				
ton. Handgreifreflex	-	-	-	-
Greiffunktion	+	+	+	+
spinale Reflexe	-	-	-	-
Stammhirnreflexe	-	-	-	-
Mittelhirnreflexe	+	+	+	+
Gleichgewichtsreflexe:				
in Rücken-, Bauchlage	±	±	±	±
im Sitzen, Knien	+	+	+	+
im Stehen	±	±	+	+

0. 2. 4. 6. Wo
 ← WS → ← PL →

Die alleinige Verbesserung eines Gleichgewichtsreflexes während der Placeboeinnahme scheint auf die laufende Übungsbehandlung zurückzugehen.

4. Kind : Wolfgang R.

15J. IQ:43

a) psychologische Prüfungen :

Auch in seinem Fall konnte eine insgesamt Verbesserung bezüglich der Zeit festgestellt werden. Die geringen Auslassungsfehler hielten sich während des gesamten Zeitraums konstant. Keine einheitliche Tendenz zeigten die Wortkoordination und Formerkennung, ebenso die Zeileneinhaltung, wobei im letzten Gesichtspunkt ein charakteristisch starker Abfall in der ersten Woche der WS-Einnahme auftrat. Der Hamburg-Wechsler-Konzentrationsstest war uncharakteristisch. Beim Zeichnen der Spirale zeigte Wolfgang R. eine Verbesserung der Orientierungsfähigkeit. Die ataktische Strichführung schwankte von Woche zu Woche uneinheitlich.

b) Neurologisch-krankengymnastische Untersuchungen:

Hirnnerven : dysarthrische Sprache

Reflexe : Tetraspastik, Bajonettstellung der Finger

Koordination : völlig gestört

Motilität : Tetraspastik

Veränderungen:

Kopfkontrolle	+	+	+	+
Rumpfhaltung:				
Aufziehreaktion	-	-	-	-
Sitzen, Knien	-	-	-	-
Stehen	-	-	-	-
Bewegung:				
Aufrichten aus Bauchlage	+	+	+	+
Aufrichten aus Rückenlage	-	-	-	-
Rollen	+	+	+	+
Robben, Kriechen	-	-	-	-
Aufstehen, Gehen, Laufen	-	-	-	-
Handfunktion:				
Greiffunktion rechts	+	+	+	+
Greiffunktion links	-	-	-	-
spinale Reflexe:				
General. Beugerefl.	+	+	+	+
General. Streckrefl.	-	-	-	-
ton. Labyrinthrefl.	+	+	+	+
Stammhirnreflexe	-	-	-	-
Mittelhirnreflexe	-	-	-	-
Gleichgewichtsreflexe:				
in allen Lagen	-	-	-	-

keine

0. $\leftarrow$ $\overbrace{ws}^2$ $\leftarrow$ $\overbrace{n}^4$ $\rightarrow$ $\overbrace{Wo}^6$

In den neurologisch-krankengymnastischen Untersuchungen zeigten sich in keinem der aufgeführten Punkte Veränderungen gegenüber den Ausgangsbefunden.

5. Kind: Erika G.

15J.

IQ:48

a) psychologische Prüfungen:

Auch sie konnte sich insgesamt in der Zeit verbessern. Fehler in Form von Auslassungen, Mehrfachschreibungen und in der Wortkoordination wurden keine gemacht. Die geringen Abweichungen von der Formgenauigkeit, Zeile, ebenso die geringen Orientierungsfehler beim Spiralenzeichnen schwankten ohne Tendenz im Verlauf der Untersuchungswochen. Die Konzentrationsleistung im Hamburg-Wechsler-Test war schwankend. Die geringfügige Ataxie im Schriftbild zeigte während der WS-Einnahme und der Placeboeinnahme eine Verbesserung.

b) Neurologisch-krankengymnastische Untersuchungen:

Veränderungen:

Kopfhaltung	+	+	+	+
Rumpfhaltung:				
Aufzählreaktion	+	+	+	+
Sitzen	±	±	±	±
Knien, freies Stehen	-	-	-	-
Stehen m. Unterst.	+	+	+	+
Bewegung:				
Aufrichten	+	+	+	+
Kriechen, Aufstehen	±	±	±	±
Gehen m. Stöcken	±	±	±	±
sicheres Gehen, Laufen	-	-	-	-
Greiffunktion	+	+	+	+
spinale Reflexe	-	-	-	-
Stammhirnreflexe	-	-	-	-
Amphibienreflex	±	±	±	±
Gleichgew. refl. Stehen	-	-	-	-
" " Knien	-	-	-	-

keine

0. 2. 4. 6. Wo
← WS → ← Pl →

Im Fall von Erika G. konnten keine Veränderungen mit Hilfe der neurologischen und krankengymnastischen Untersuchungen im Laufe der Tabletteneinnahme festgestellt werden.

6. Kind : Elisabeth D.

11J.

IQ:42

a) psychologische Prüfungen:

Sie konnte sich in der für die gestellten Aufgaben benötigten Zeit verbessern, gleichfalls konnte sie die zu Anfang des Tests große Anzahl von Auslassungen und Mehrfachschreibungen im Laufe der gesamten Testreihe verringern. Das gestörte Schriftbild, die mangelnde Fähigkeit zur Formerkennung, Orientierung beim Spiralenzeichnen ermöglichten durch große Schwankungen keine klare Aussage, ebenso verringerte und verstärkte sich die ausgesprochene Ataxie ohne eine klare Tendenz.

b) Neurologisch-krankengymnastische Untersuchungen:

Reflexe: Tetraspastik, rechtsbetont

Motilität: untere Extremität zentrale Parese mit
rechtsbetonter Konuserhöhung

Sensibilität: keine Störungen

	Veränderungen			
Kopfkontrolle	±	±	±	±
Rumpfhaltung:				
Aufziehreaktion	+	+	+	+
Sitzen	±	±	±	±
Knien, Stehen	-	-	-	-
Aufrichten aus Bauchl.	+	+	+	+
" " Rückenl.	±	±	+	+
Aufstehen, Gehen, Laufen	-	-	-	-
Greiffunktion links	+	+	+	+
" rechts	±	±	±	±
General. Beugerefl.	±	±	±	±
General. Streckerefl.	-	-	-	-
Stammhirnreflexe	-	-	-	-
Amphibienreflex	±	±	±	±
Gleichgewichtsreflexe:				
in Rücken-, Bauchl.	±	±	±	±
im Sitzen, Stehen, Knien	-	-	-	-

0. 2. 4. 6. wo
← M → ← WS

Das Aufrichten aus der Rückenlage und der Gleichgewichtsreflex in der Rückenlage gelingen während der Wirksubstanz-einnahme besser. Ansonsten wird von seiten der Krankengymnastin jede Besserung verneint.

7. Kind: Cornelia P.

8J.

IQ: 78

a) psychologische Prüfungen:

Das Kind konnte sich ebenfalls in der Zeit insgesamt verbessern. Die geringen Auslassungsfehler, Fehler in der Wortkoordination, Worterkennung, Zeilen- und Raumeinhaltung und im Konzentrationstest

schwankten, ebenso zeigte die ataktische Strichführung eine schwankende Tendenz. Im Zeichnen der Spirale konnte sie sich insgesamt (während Placebo- und Wirksubstanzeinnahme) verbessern.

b) neurologisch-krankengymnastische Untersuchungen:

Hirnnerven: Strabismus convergens links

Reflexe: Tetraspastik, beinbetont

Koordination: unsichere Zeigerversuche

Motilität: paraspastischer Gang, athetotische Komponente im Kopf- und Halswirbelsäulenbereich

Veränderungen:

Kopfkontrolle	+	+	+	+
Bewegung:				
Aufziehreaktion, Sitzen	+	+	+	+
Knien	<u>+</u>	<u>+</u>	<u>+</u>	<u>+</u>
Stehen frei	-	-	-	-
Kriechen, Gehen m. Stücken	<u>+</u>	<u>+</u>	<u>+</u>	<u>+</u>
sicheres Gehen, Laufen	-	-	-	-
Greiffunktion	+	+	+	+
Spinal-, Stammhirnrefl.	-	-	-	-
Amphibienreflex	<u>+</u>	<u>+</u>	<u>+</u>	<u>+</u>
Gleichgewichtsreflexe:				
in Bauch-, Rückenlage	+	+	+	+
Sitzen, Knien	<u>+</u>	<u>+</u>	<u>+</u>	<u>+</u>
im Stehen	-	-	-	-

Keine

0. 2. 4. 6. Wo
← Pl → ← WS →

Von der Krankengymnastin wurde jede Veränderung während der Tabletteneinnahme verneint.

8. Kind: Irmgard A.

8J.

a) psychologische Prüfungen:

Das Kind konnte sich in der Zeit während der Placebo- und Wirksubstanzeinnahme hinsichtlich der benötigten Zeit verbessern. Auch die Fehler in der Textvollständigkeit, im Schriftbild, in Formerkennung nahmen im gesamten Zeitraum der Tabletteneinnahme ab. Lediglich die gestörte Orientierungsfähigkeit beim Spiralenzeichnen und die ataktische Strichführung zeigten kein eindeutiges Verhalten im Verlauf der Testwochen.

b) neurologisch-krankengymnastische Untersuchungen:

Reflexe: Tetraspastik, beinbetont

Hirnnerven: o.B.

Koordination: Dysdiadochokinese

Veränderungen:

Kopfkontrolle	+	+	+	+
Sitzen	+	+	+	+
Knien	-	-	-	-
Stehen frei	-	-	-	-
Robben, Kriechen	±	±	±	±
Aufstehen	-	-	±	±
Gehen m. Stöcken	±	±	±	±
sicheres Gehen, Laufen	-	-	-	-
Greiffunktion	+	+	+	+
Spinal-, Stammhirnreflexe	-	-	-	-
Mittelhirnreflexe	±	±	±	±
Gleichgewichtsrefl. i. Stehen, Knien	-	-	-	-

↑

0. 2. 4. 6. Wo
← PL → ← WS →

Außer einer Verbesserung des Aufstehens aus dem Liegen wird von der Krankengymnastin eine Verringerung der Ataxie während der Wirksubstanzeinnahme angegeben.

9. Kind: Rita G.

10J.

a) psychologische Prüfungen:

Der Zeitverbrauch für die gestellten Aufgaben schwankte von Woche zu Woche ohne klare Tendenz, ebenso die Fähigkeit zur Formerkennung und Zeileneinhaltung. Keine Auslassungsfehler, keine Fehler in der Wortkoordination, kein Orientierungsverlust beim Spiralenzeichnen waren in allen Wochen festzustellen. Die stark ausgeprägte Ataxie in der Linienführung verschlechterte sich insgesamt (Placebo- und WS-Einnahme).

b) neurologisch. krankengymnastische Untersuchungen:

Hirnnerven: dysarthrische Sprachstörungen

Reflexe: Tetraspastik mit Athetose

Koordination: entsprechend der Tetraspastik gestört

Veränderungen:

Kopfkontrolle:

in Rückenlage	+	+	+	+
in Bauchlage	±	±	+	+
willkürlich	+	+	+	+
Stehen m. Unterst.	±	±	±	±
Stehen frei	-	-	-	-
Sitzen	±	±	±	±
Aufstehen, Gehen, Laufen	-	-	-	-
Greiffunktion	±	±	±	±
Spinal-, Stammhirnreflexe	-	-	-	-
Mittelhirnreflexe	±	±	±	±
Gleichgew. refl. i. Sitzen, Lieg.	±	±	±	±
i. Knien, Stehen	-	-	-	-

0. 2. 4. 6. Wo
← Pl → ← WS →

Von der Krankengymnastin wurde während der WS-Einnahme eine Verbesserung der Kopfhaltung und der Schluckfähigkeit festgestellt. Außerdem sollen "

"die Bewegungen nicht mehr so ausfahrend gewesen sein.

10. Kind: Elke B.

11J.

IQ: 83

a) psychologische Prüfungen:

Auch sie konnte sich in der Zeit insgesamt verbessern. Auslassungs- und Wortkoordinationsfehler fehlten durchwegs. Bei der Formerkennung, beim Spiralenzeichnen zeigte sich keine eindeutige Verlaufstendenz, ebenso war die Ataxie in der Linienführung im Verlauf der Testwochen schwankend.

b) neurologisch-krankengymnastische Untersuchungen:

Reflexe: Beinreflexe lebhafter als Armreflexe-Para-

spastik

Veränderungen:

Hirnnerven, Sensibilität: o.B.			
Koordination: Dysdiadochokinese			
Kopfkontrolle	+	+	+
Sitzen, Knien, Stehen frei	±	±	±
Stehen m. Unterstützung	+	+	+
Aufstehen	+	+	+
Gehen	±	±	±
sicheres Gehen, Laufen	-	-	-
Greiffunktion	+	+	+
Spinal-, Stammhirnreflexe	-	-	-
Gleichgewichtsreflexe:			
in Rückenlage	+	+	+
i. Bauchl., Sitzen, Stehen	±	±	±

keine

0. 2. 5. Wo
Placebo ← WS →

Bei allen Untersuchungspunkten zeigten sich im Verlauf der Tabletteneinnahme keine Veränderungen gegenüber den Ausgangsbefunden.

4. Ergebnisse:

In der folgenden Übersicht sind die Ergebnisse der psychologischen, neurologischen und krankengymnastischen Untersuchungen zusammengefaßt:

Zeichenerklärung: $\emptyset$ keine Veränderung
 / zunehmende Verbesserung während Placebo- und WS-Einnahme
 + Verbesserung ausschließlich während der WS-Einnahme
 = ohne eindeutige Aussage
 i insgesamt eine Verschlechterung

	Neuro leg.	Krankengym.	Kontroll.	Zeit	Fehler	Koordin.	Torn	Ataxie	Zeile	Spirale	sonst.
1. N.A. Tetrasp.	$\emptyset$	/	/	/	/	/	/	/	=	/	$\emptyset$
2. H.P. Diplegie	$\emptyset$	$\emptyset$	=	/	$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	=	$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$
3. K.H. Ataxie	$\emptyset$	/	=	/	$\emptyset$	$\emptyset$	=	=	/	/	$\emptyset$
4. W.R. Tetrasp.Ath.	$\emptyset$	$\emptyset$	=	/	$\emptyset$	=	=	=	=	/	$\emptyset$
5. E.G. Diplegie	$\emptyset$	$\emptyset$	=	/	$\emptyset$	$\emptyset$	=	/	=	=	$\emptyset$
6. E.D. Tetrasp.	$\emptyset$	(+)	=	/	/	=	=	=	=	=	$\emptyset$
7. C.P. Dipl.Athet.	$\emptyset$	$\emptyset$	=	/	=	u	=	=	=	/	$\emptyset$
8. I.A. Tetra./Ath.	$\emptyset$	+	=	/	/	/	/	/	/	=	+
9. R.G. Tetra./Ath.	$\emptyset$	+	=	=	$\emptyset$	$\emptyset$	=	†	=	$\emptyset$	+
10. E.B.	$\emptyset$	$\emptyset$	≠	/	$\emptyset$	$\emptyset$	=	=	=	=	$\emptyset$

D Diskussion der Ergebnisse und Fehlerquellen

In zwei Fällen wurde von krankengymnastischer Seite eine Verbesserung während der Einnahme der Wirksubstanz festgestellt. Bei den Schriftproben zeigte sich bei 8 von 10 Kindern eine Verbesserung hinsichtlich der benötigten Zeit. Hier sei jedoch darauf verwiesen, daß durch die Beibehaltung der Testunterlagen ein gewisser Übungs- und Lerneffekt nicht ausgeschlossen werden kann. Für die Behauptung spricht die Tatsache, daß auch während der Placeboeinnahme ein Rückgang der Leistungsfähigkeit nicht festgestellt werden konnte, bzw. bei Beginn der Testreihe mit Placebo laufend eine Steigerung gegenüber den Ausgangswerten verzeichnet wurde. Da gerade die Handschrift ein ausgesprochen empfindliches Kriterium für die Beurteilung der Geschicklichkeit, der Ataxie, Verkrampfung, der Konzentration, geistigen Aktivität usw. sein kann, ist sie auch überaus anfällig gegen Fehlerquellen wie etwa Ermüdung der Kinder, unterschiedliche Laune und Wille zur Mitarbeit. Gerade bei denjenigen Testpersonen, die unwillig und geradezu gezwungenermaßen an die

Bewältigung ihrer Aufgaben herangingen, ergaben sich undurchsichtige, schwer zu verwertende Testergebnisse. Hier zeigte sich ein methodischer Mangel: interessante, anregende und abwechslungsreichere Aufgaben und nicht die Beibehaltung derselben Testbögen über mehrere Wochen lang hätten eine bessere Mitarbeit und damit exaktere Ergebnisse bewirken können. Willkürliche Fehler durch Gleichgültigkeit und Ungeduld der Kinder verdecken somit einen möglichen positiven Effekt des Medikaments. Bei den Kindern 1 und 8, welche sich immer gleichbleibend bemühten, ja sogar den Ehrgeiz entwickelten, sich im Zeitverbrauch, im Spiralenzeichnen usw. von Mal zu Mal zu verbessern, war eine klare Tendenz zu erkennen: in diesen Fällen beobachtete man eine Steigerung in fast allen graphologischen Punkten.

Weiterhin hätte eine permanente stationäre Kontrolle der Kinder während der Behandlung unkontrollierbare Fehlerquellen, wie etwa unregelmäßige Einnahme des Medikaments an den Wochenenden zu Hause, ausschalten können.

Während der Testreihe wurde die Dosis nicht gesteigert, sondern die von Fünfgeld angegebenen Mengen beibehalten. Möglicherweise hätte eine Dosiserhöhung eine Leistungsverbesserung bringen können.

E Zusammenfassung

Bei der vorliegenden Untersuchung wurden 10 Kindern A m a n t a d i n in Tablettenform p.o. in gleichbleibender Dosis entsprechend ihrem Körpergewicht verabreicht und die Wirkung mit Hilfe von psychologischen, neurologischen, krankengymnastischen Prüfungen getestet. Elektromyographische Untersuchungen wurden nicht durchgeführt (schmerzhafte Untersuchung, fehlende Mitarbeit und Verständnis der Kinder).

Das Präparat erwies sich als gut verträglich und zeigte während des Teitraums der Beobachtung keinerlei Nebenwirkungen. Lediglich zeigte sich bei den Kindern 1,2,4 in den psychologischen Tests ein Abfall in der ersten Woche der Wirksubstanzaufnahme, der sich aber in der zweiten Woche wieder normalisierte. Diese Kinder 1,2,4 begannen ihre Testreihe mit der Wirksubstanz, während bei den mit Placebo beginnenden Kindern keine derartige Verschlechterung festzustellen war.

Die Verbesserungen, welche bei den Schriftproben erzielt wurden, scheinen auf einen Übungseffekt zurückzugehen.

Von mehreren Autoren werden 4 Amantadinwirkungsmechanismen diskutiert. Diesen verschiedenen Mechanismen ist gemeinsam der Angriffspunkt von Amantadin an den dopaminergen Systemen der nigrostriären Strukturen der Basalganglien und führen zu einer verstärkten Aktivität der zentrifugalen Fasern über 4 verschiedene Wege (Catecholaminfreisetzung aus den Depots - Turnoverstimulierung - direkte Rezeptorreizung - Hemmung des Rücktransports der Catecholamine und deren Wiederaufnahme durch die Nervenzelle). Dieses Modell konnte die Besserung der akinetischen Störungen bei der Parkinsonerkrankung, außerdem die Aktivierung von verlangsamten EEGs beim Menschen und im Tierversuch erklären. Beim Parkinson handelt es sich aber um eine isolierte Störung in den Basalganglien. Im Fall der hyperkinetisch-spastischen Störungen bei diesen Kindern liegt aber eine komplexe Schädigung vor mit Beteiligung mehrerer Hirngebiete und somit mehreren Funktionsausfällen. Es ist nicht sehr wahrscheinlich, daß ein Medikament alle ausgefallenen Gebiete gleichzeitig beeinflussen kann. Die geistige Aktivität könnte durch Amantadin entsprechend der EEG-Beschleunigung beim Parkinson gesteigert werden.

Die Steigerung der geistigen Leistung bei den Kindern 1 und 8 trat aber auch während der Placebo-einnahme auf. Die nicht in den Testbögen, aber von der Krankengymnastin festgestellte Beobachtung einer Besserung der Ataxie und der ausfahrenden Bewegungen in zwei Fällen (Kind 8 und 9) mit athetotischer Komponente, legt die Vermutung nahe, daß Amantadin auch eine Steigerung der hemmenden Aktivität der zentrifugalen Fasern bewirken könnte, welche die hyperkinetischen Störungen, wie in unserem Fall die athetotischen, günstig beeinflusst.

Mit Fünfgeld sind wir der Meinung, Amantadin könnte bei hyperkinetisch-spastischen Symptomen erfolgreich sein und sollte weiter geprüft werden.

F Literaturverzeichnis

- 1 H u t h, E. Die Frühdiagnose der infantilen Cerebralparese.
Arch.Kinderh.170,1964,110-125
- 2 F r e u d, S. Die infantile Cerebrallähmung aus Spez.Pathologie u.Therapie
10.Band Wien 1897,310-313
- 3 S r a r r, A. The cerebral atrophies of childhood.Medical Record,23.Jänner 1892
- 4 Z ü l c h, K.J. Frühkindliche Hirnschäden.
Dt.medizin.Journal 4,1953
- 5 S t e i n b r e c h e r, W. Die Wirkung von Muskelrelaxantien bei zerebraler und spinaler Spastik.
Dt.med.Wschr 84,1959,2295
- 6 R e t t, A. Grenzen und Möglichkeiten der Therapie hirngeschädigter Kinder
Wien.med.Wschr.108 (1958)1120-1125)
- 7 G ö b, A. Klinik und Behandlung zerebral gelähmter Kinder. aus Lehrbuch der Orthopädie u.Traumatologie von M.L a n g e 2.Band
1965,238 ff.
- 8 P e r l s t e i n, M. Neurology,13,143,1963
- 9 P e r l s t e i n, M. Am.J.Obstrtr.Gynec. 79,902,1960

- 10 T ö n n i s, Krenkel aus Lindemann, K., die infantilen Cerebralpareesen, Thieme, Stuttgart
- 11 G r a n i t The Gamma-loop in the medikation of muscle tone.
Clin. Pharm. Ther. 1964, 837-847
- 12 H e n a t s c h, Ingvar Chlorpromazin u. Spastizität. Arch. Psychiatr. Nerven. 195, 77-97, 1956
- 13 Lindemann Die infantilen Cerebralpareesen. Thieme, Stuttgart
- 14 S c h w i n d Die angeborene cerebrale Kinderlähmung.
Mü. Med. Wschr. 51, 1970, 2682-90
- 15 Z ü l c h, K. J. Frühkindliche Hirnschäden. Dt. med. Journal, 4, 1953
- 16 W i e d e m a n n Med. Mschr. 1958, 512
- 17 T ö n n i s, D. Ergebnisse der orthop.-chir. Behandlung der infantilen Cerebralparese und die Indik. zur Operation.
Arch. orthop. Unfallchir. 62, 1967 29-43
- 18 S i e b e r t, J. F. Mschr. Kinderk., 109, 626, 1961
- 19 H e u e r, K. H. Zur Problematik des zerebralspastisch gelähmten Kindes.
Mü. Med. Wschr. 107, 1965, 1552-55

- 20 Matthias, H.M. Untersuchungstechnik und Diagnose der infant. Cerebrallähmung im Säuglings- u. Kindesalter.
Thieme, Stuttgart, 1966
- 21 Goody, W. Mac Kissoc Lancet I, 481, 1951
- 22 Kundratitz, K. N. oesterr. Z. Kinderhk. 5, 222, 1960
- 23 Phelps, W.M. The treatment of cerebral palsies.
Clinics 2, 1943, 981
- 24 Bobath, B. Diagnose u. Therapie cerebraler Lähmungen im Kindesalter von E. Rossi, Bd. I Basel: S. Karger 1962
- 25 " Spastic Paralysis, treatment by use of Reflexinhibition. The Brit. Journ. of Physic. Med., 1950
- 25 Rett, A. Mögl., Grenzen u. Verantwortung bei der Behandl. hirngeschädigter Kinder m. Psychopharmaka.
Intern. Copenhagen Congress on the Scientific Study of Mental Retard., Denmark, 1964
- 26 Rett, A. Med. Therapie hirngeschädigter Kinder.
Päd. Praxis 4, 1965, 455-60

- 27 R e t t , A . Grenzen und Möglichkeiten der
Therapie hirngeschädigter Kinder
Wien.med.Wschr.108,1958,1120-25
- 28 F ü n f g e l d Neue Wege zur Beeinflussung des
cerebralen Stoffwechsels.
Arzneimittelforschung 14,1964,
601-604
- 29 R e t t , A . Zur Klinik u. Therapie pyrami-
daler u. extrapyr. Bewegungsstö-
r. Wien.Kl.Wschr.1963 Nr.6,137
- 30 J a c o b s Zur Therapie mit Melleretten.
Med.Welt 1962,1417
- 31 T h o m Ergebnisse vergleichender Prü-
fung neuartiger Myotonolytica
bei der Behandlung der infan-
tilen Cerebrallähmung
Med.Welt 1960,Nr.8
- 32 V o g t , U . Zur konservativen Behandlung
spastischer Lähmungen.
Med.Klinik 55,1966,501-505
- 33 H u f s c h m i d t , Die Willkürmotorik des Spastikers
S c h w i n d u. ihre pharmakol. Beeinflussung.
Dtsch.Z.Nervenhk.181,1960e,517-
531
- 34 H u m e n t h a l e r Klin. Prüfung der muskelrelaxier-
enden Wirkung von Valium bei
Spastikern.
Med.Wschr.94,Nr.40,1964,1425-31

- 35 C r o n h e i m Zur Pharmkologie der Muskelre-
laxantien.
Fortschritte d.Med. 1964
- 36 G e r t h Grippeprophylaxe mit 1-Amino-
adamantinhydr.
Med.Welt(Stutt.)17 N.F.1966,14
- 37 D a v i s s, W.L.
G r u n e r t, R.R. Die antivirale Wirkung von
Adamantanamine.
Science 144,1964,862
- 38 G r u n e r t, R.R. The in vivo antiviral activity
of 1-adamantanamine.
Virology 26,1965,262
- 39 K r e s c h, U. Der therapeutische Effekt von
Symmetrel bei epidemischer A₂-
Influenza
- 40 W e n d e l, H.A.
S y n d e r, M.T. Trial of amantadine in epidemic
influenza.
Clin.Pharmacol.Ther.7,1966,38
- 41 S c h w a b, R.C.
P o s k a n z e r, D.C. Amantadine in the treatment of
Parkinson disease.
J.Amer.med.Ass. 208,1969,1168
- 42 V ö l l e r, G.W. Die Behandlung des Pk-Syndroms
mit Amantadin.
Dtsch.med.Wschr.95,1970,934-37
- 43 P a r k e s et al Controlled Trial of Amantadine-
hydrochlorid in Parkinsons Dis-
ease. Lancet 1970 I,259-262

- 44 F ü n f g e l d Amantadinwirkung bei Parkinsonismus.
Dtsch.Med.Wschr.95,1970,1834ff.
- 45 M c G a h e n Proc.Soc.Exptl.Biol.Med.129,
H o f f m a n n, W. 678-681,1968
- 46 S i g w a l d, J. Rev.Neurol.122,145-148,1970
R a y m o n d e a u d, C l.
P i o t, C l.
- 47 F i e s c h i, C. Lancet II,945-947,1970
N a r d i n i, M. C a s a c c h i a, M.
T e d o n e, M. E.
- 48 F o r s s m a n n, B. Amantadine Therapy in Parkinsonism
Acta Neurol.Scandinavica 48,
1-18,1972
- 49 H o r n y k i e v i c z, O. Neuro-Psychopharmakologie 1,
6-18,1968
- 50 G r e l a k, R. P. Amantadine-Dopamine Interaction
C l a r k, R. Science 169,203-204,1970
S t u m p, J. M. V e r n i e r, V. G.
- 51 S c a t t o n, B. European Journal of Pharmacology 13,1970,131-133
C h e r a m y, A.
B e s s o n, M. J.
G l o w i n s k i, J.
- 52 F i b b i n g e r, H. J.Pharm.Pharmacology 23,
F o x, M. 724,1971
M c G e e r

- 53 R i n n e, U. R. Experientia 28/1/57-59, 1972
S o n n i n e n, V.
- 54 M a j, J. et al The Effect of Amantadine
on Motiv Activity in Rats.
Psychäpharmacologia 24,
296-307, 1972
- 55 S t r ö m b e r g, U. On the mode of action of
Amantadine
J. Pharm. Pharmac. 22, 959, 1970
- 56 B a l d e s s a r i n i, R. J. Biochem. Pharmacol. 21,
77-87, 1972

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof.Dr.E.Frick
für die Überlassung des Dissertationsthemas und
für die freundliche Unterstützung.

Ganz besonders möchte ich Herrn Dr.J.Empt für
seine jederzeitige Hilfe bei der Durchführung
der Arbeit danken,

ebenso auch Frau Dr.Klier und den Mitarbeitern
des Spastikerzentrums in München.

Lebenslauf

Am 3. August 1948 wurde ich in München als Tochter des Radiotechnikers Hans Häußler und seiner Ehefrau Maria, geb. Machuletz, geboren.

Die Volksschule besuchte ich in München von 1954 bis 1959.

Im September 1959 ging ich in das Louise-Schröder-Gymnasium in München, wo ich 1968 das Abitur ablegte.

Im Wintersemester 1968 begann ich das Medizinstudium an der Universität München, wo ich am 12.12.74 das Staatsexamen bestand.

